

Translation of Claims 1 to 5 of JP 11-322582 A

[Title of the Invention]

Nasal mucosal sticking and retention type carrier for pernasal absorption

[Claims]

1. A porous nasal mucosal sticking and retention type carrier for pernasal absorption which is a carrier for drug for pernasal absorption, has sticking and retention properties to the mucosal membrane in the nasal cavity, has substantially a mass and a particle diameter within the range capable of widely distributing into the interior of the depth of the nasal cavity without migrating to the lungs when spray inhaling the drug into the nostrils and of not falling down by its own weight after sticking to the nasal mucosal membrane, has a surface area of $0.1-0.4\text{m}^2/\text{g}$ through forming many voids on the surface of a granulated crystal by using a primarily granulated microcrystal having many voids on the surface or by secondarily aggregating and granulating it, and has a crystal particle diameter within the range of $15\mu\text{m}-300\mu\text{m}$ in case the specific gravity is about 0.5-1.0.
2. A porous nasal mucosal sticking and retention type carrier for pernasal absorption set forth in Claim 1, which is a primarily granulated microcrystal.
3. A porous nasal mucosal sticking and retention type carrier for pernasal absorption set forth in Claim 1, which is a granulated crystal obtained by secondary aggregation and granulation.
4. A porous nasal mucosal sticking and retention type carrier for pernasal absorption set forth in any of Claims 1-3, which has a surface area of crystal particle of $0.1-0.4\text{m}^2/\text{g}$ and a crystal particle diameter within the range of $15\mu\text{m}-180\mu\text{m}$ in case the specific gravity is about 0.5-1.0.
5. A porous nasal mucosal sticking and retention type carrier for pernasal absorption set forth in any of Claims 1-3, which has a surface area of crystal particle of $0.1-0.4\text{m}^2/\text{g}$ and a crystal particle diameter within the range of $15\mu\text{m}-80\mu\text{m}$ in case the specific gravity is about 0.5-1.0.

- nasal
- carrier
- crystals (aggregates)

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 11-322582

(43)Date of publication of application : 24.11.1999

(51)Int.Cl.

A61K 9/00
A61K 9/72
// A61M 15/08

(21)Application number : 10-137400

(71)Applicant : DOT:KK

(22)Date of filing : 06.05.1998

(72)Inventor : YANAGAWA AKIRA

(54) NASAL MUCOSAL STICKING AND RETENTION TYPE CARRIER FOR PERNASAL ABSORPTION

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a carrier for pernasal absorption, especially a nasal mucosal sticking and retention type carrier for pernasal absorption capable of uniformly dispersing and sticking a drug and providing ultrahigh in vivo absorbability in order to absorb the drug through a mucosal membrane in the nasal cavity.

SOLUTION: This carrier is the one for a drug for pernasal absorption, has sticking and retention properties for the mucosal membrane in the nasal cavity and is capable of widely distributing into the interior of the depth of the nasal cavity without migrating to the lungs when spray inhaling the drug into the nostrils and substantially has a mass and a particle diameter within the range without making the drug fall by its own weight after sticking to the nasal mucosal membrane. Many voids are formed on the surface of a primarily granulated microcrystal having many voids on the surface or on the surface of a granulated crystal prepared by secondarily aggregating and granulating the primarily granulated microcrystal to provide 0.1-0.4 m²/g surface area and the crystal particle diameter is further within the range of 15-300 μ m when the specific gravity thereof is about 0.5-1.0.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2000 Japan Patent Office

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-322582

(43) 公開日 平成11年(1999)11月24日

(51) Int.Cl.⁸

識別記号

F I

A 6 1 K 9/00

A 6 1 K 9/00

V

9/72

9/72

// A 6 1 M 15/08

A 6 1 M 15/08

審査請求 未請求 請求項の数 9 F D (全 20 頁)

(21) 出願番号

特願平10-137400

(71) 出願人 592088426

有限会社ドット

(22) 出願日

平成10年(1998) 5 月 6 日

神奈川県横浜市都筑区富士見が丘 5 - 3

(72) 発明者 柳川 明

神奈川県横浜市都筑区富士見が丘 5 - 3

(74) 代理人 弁理士 草間 攻

(54) 【発明の名称】

経鼻吸収用鼻粘膜付着・滞留型キャリア

(57) 【要約】

【課題】 経鼻吸収用のキャリア、特に鼻腔内粘膜を通じて薬物吸収させるために、薬物を均一に分散・付着させ、極めて高い生体内吸収性を可能ならしめる経鼻吸収用の鼻粘膜付着・滞留型のキャリアの提供。

【解決手段】 経鼻吸収のための薬物用キャリアであって、鼻腔内粘膜への付着・滞留性を有し、鼻孔に噴霧吸入するに際して、肺に移行することなく鼻腔奥内部まで広く分布し、かつ鼻粘膜に付着後その自重によって落下しない範囲内にある質量と粒子径を実質的に有するとともに、表面に多数の空隙を有する一次造粒微細結晶またはそれを二次凝集造粒することにより造粒結晶の表面に多数の空隙を形成させ表面積を $0.1 \sim 0.4 \text{ m}^2 / \text{g}$ のものとし、さらにその比重が約 $0.5 \sim 1.0$ の場合において結晶粒子径が $15 \mu\text{m} \sim 300 \mu\text{m}$ の範囲内にある多孔質性の経鼻吸収用鼻粘膜付着・滞留型キャリア。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 経鼻吸収のための薬物用キャリアであって、鼻腔内粘膜への付着・滞留性を有し、鼻孔に噴霧吸入するに際して、肺に移行することなく鼻腔奥内部まで広く分布し、かつ鼻粘膜に付着後その自重によって落下しない範囲内にある質量と粒子径を実質的に有するとともに、表面に多数の空隙を有する一次造粒微細結晶またはそれを二次凝集造粒することにより造粒結晶の表面に多数の空隙を形成させ表面積を $0.1 \sim 0.4 \text{ m}^2 / \text{g}$ のものとし、さらにその比重が約 $0.5 \sim 1.0$ の場合において結晶粒子径が $15 \mu\text{m} \sim 300 \mu\text{m}$ の範囲内にある多孔質性の経鼻吸収用鼻粘膜付着・滞留型キャリア。

【請求項 2】 一次造粒微細結晶である請求項 1 に記載の多孔質性の経鼻吸収用鼻粘膜付着・滞留型キャリア。

【請求項 3】 二次凝集造粒することにより得られた造粒結晶である請求項 1 に記載の多孔質性の経鼻吸収用鼻粘膜付着・滞留型キャリア。

【請求項 4】 結晶粒子の表面積が $0.1 \sim 0.4 \text{ m}^2 / \text{g}$ を有し、その比重が約 $0.5 \sim 1.0$ の場合において結晶粒子径が $15 \mu\text{m} \sim 180 \mu\text{m}$ の範囲内にある請求項 1 ないし 3 のいずれかに記載の多孔質性の経鼻吸収用鼻粘膜付着・滞留型キャリア。

【請求項 5】 結晶粒子の表面積が $0.1 \sim 0.4 \text{ m}^2 / \text{g}$ を有し、その比重が約 $0.5 \sim 1.0$ の場合において結晶粒子径が $15 \mu\text{m} \sim 80 \mu\text{m}$ の範囲内にある請求項 1 ないし 3 のいずれかに記載の多孔質性の経鼻吸収用鼻粘膜付着・滞留型キャリア。

【請求項 6】 キャリア自体の pH が、 $2.5 \sim 12$ の範囲内にある請求項 1 ないし 5 のいずれかに記載の多孔質性の経鼻吸収用鼻粘膜付着・滞留型キャリア。

【請求項 7】 水に難溶性であり、鼻腔内粘膜への付着・滞留性キャリアとして、鼻粘膜上で表面張力により鼻粘膜へのクリアランス時間を保持するものである請求項 1 ないし 6 のいずれかに記載の多孔質性の経鼻吸収用鼻粘膜付着・滞留型キャリア。

【請求項 8】 懸濁液として使用し得る請求項 1 ないし 7 のいずれかに記載の多孔質性の経鼻吸収用鼻粘膜付着・滞留型キャリア。

【請求項 9】 請求項 1 ないし 8 のいずれかに記載の鼻粘膜付着・滞留型キャリアに、生理活性物質を分散、付着・結合させた経鼻吸収用組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、経鼻吸収用のキャリア（担体／基剤）に係り、詳細には鼻腔内粘膜を通じて生理活性物質を吸収させるために、当該生理活性物質を鼻孔に噴霧吸入するにあたって、薬物を均一に分散・付着させる経鼻吸収用の鼻粘膜付着・滞留型のキャリアに関する。

【0002】

【従来の技術】カルシトニン、インシュリン等をはじめとする生理活性ペプチドは、その特異的生理活性を示すゆえに、種々の医薬用途として医療の現場で使用されている高分子化合物である。しかしながらこれら生理活性ペプチドは、消化管内においてプロテアーゼにより分解を受けたり、高分子量で極性が高いため、そのままでは腸管粘膜からはほとんど吸収されず、したがって経口投与が困難であり、これら薬物の投与方法としては注射投与に限られている。ところでこのような投与方法は患者にとって注射部位での疼痛を与え、好ましいものではなく、また通常の間隔で投与を行う場合には患者に著しい苦痛を与える。したがって、安全かつ頻回に投与するためには簡便であり、自己投与可能な非注射的投与方法の開発が望まれている。このような観点から、例えばカルシトニンについては、フッ化炭化水素を噴射剤とする粉末懸濁剤の鼻吸入用エアゾール剤が開発されており、さらには経鼻投与方法としての鼻内投与液剤として鼻内スプレー剤の開発もなされている。

【0003】一方、これまでに種々の治療目的とした合成医薬品が数多く開発されてきており、医療の現場において広く用いられてきている。しかしながら、これら合成医薬品にあってもその多くは経口的あるいは非経口的投与製剤として開発されているにすぎず、特に経口的に投与不可能な医薬品の場合には、静脈内あるいは筋肉内注射投与等の方法が開発されている。ところで最近、薬物の投与ルートのひとつとして、経鼻投与方法の利点が着目されてきている。特に経鼻投与方法にあつては、投与部位である鼻腔の鼻粘膜固有層には静脈叢が発達しており、薬物はこの鼻粘膜をとおして吸収され、全身循環系に入ることより、経口投与が困難な薬物である生理活性ペプチドの投与方法、あるいは他の生理活性物質の投与方法として優れたものである。かかる利点を利用した種々の経鼻投与製剤例が提案されてきてはいるものの、これまでの製剤例では、薬物の吸収性あるいは局所刺激性などの点でいまだ十分なものとはいえない。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】本発明者は、これまで経口投与が困難であった生理活性ペプチド、あるいは他の生理活性物質について、生体内吸収性が良く、また刺激性のない経鼻投与型製剤の開発を検討してきており、いくつかの特異的キャリアにこれら生理活性物質を分散、付着・結合させた経鼻吸収用組成物を提案してきている。その検討の過程のなかで本発明者は、鼻腔内投与における生理活性物質の経鼻吸収性は、当該生理活性物質を分散、付着・結合させるキャリアの表面積の大きさに比例することに着目した。すなわち、生理活性物質をキャリアに分散、付着・結合した経鼻投与用組成物は、鼻腔内投与され鼻粘膜に接した段階では、当該組成物を構成するキャリアが可能な限り微細であることが、鼻粘

膜への接触面積が大きくなることより、より高い吸収性を上げることとなる。

【0005】しかしながら、キャリアの粒子が余り微細過ぎると、鼻腔内に噴霧できにくいものであり、噴霧できたとしても鼻孔を通して肺まで吸入されてしまい好ましくなさる副作用が生ずる。また一方、粒子径が大きすぎると、比表面積が小さく十分な吸収性が期待できないうえ、鼻粘膜に付着した組成物がその自重により落下してしまい、目的とする生体内吸収性をあげることができないこととなる。その点を検討した結果、本発明者は、表面に多数の空隙を有する微細結晶あるいはその微細結晶を凝集造粒することにより、造粒結晶の表面に多数の空隙を形成させたものであり、薬物が吸着するのに十分な表面積を有し、かつ、ある特定の粒子径を有し、鼻腔内粘膜への付着・滞留性を有する多孔質性であるキャリアが、生理活性薬物の吸着性に優れ、特に好ましいものであることを新規に見いだしたのである。

【0006】したがって本発明は、経鼻吸収用のキャリア、特に鼻腔内粘膜を通じて薬物吸収させるために、当該薬物を鼻孔に噴霧吸入するにあたって、薬物を均一に分散・付着させ、極めて高い生体内吸収性を可能ならしめる経鼻吸収用の鼻粘膜付着・滞留型のキャリアを提供することを課題とする。

【0007】

【課題を解決するための手段】本発明は、かかる課題を解決するために、経鼻吸収のための薬物用キャリアであって、鼻腔内粘膜への付着・滞留性を有し、鼻孔に噴霧吸入するに際して、肺に移行することなく鼻腔奥内部まで広く分布し、かつ鼻粘膜に付着後その自重によって落下しない範囲内にある質量と粒子径を実質的に有するとともに、表面に多数の空隙を有する一次造粒微細結晶またはそれを二次凝集造粒することにより造粒結晶の表面に多数の空隙を形成させその表面積を $0.1 \sim 0.4 \text{ m}^2 / \text{g}$ のものとし、さらにその比重が約 $0.5 \sim 1.0$ の場合において結晶粒子径が $15 \mu\text{m} \sim 300 \mu\text{m}$ の範囲内にある多孔質性の経鼻吸収用鼻粘膜付着・滞留型キャリアを提供する。

【0008】この場合の本発明が提供するキャリアにおける第一の特徴としては、薬物担体としてのキャリア自体の表面に、多数の空隙を形成させ、キャリアの表面積を十分なものとした多孔性の性質を有することである。したがって、キャリアの表面に多くの空隙（孔）が形成されているが故に、この孔内（空隙内）に生理活性物質が付着、封入され、しかもキャリアの表面積も大きなものとなることより、経鼻投与にあたって鼻腔内粘膜への接触がより図られ、良好な生体内吸収性をあげることとなる。

【0009】かかるなキャリアとしては、その表面積が $0.1 \sim 0.4 \text{ m}^2 / \text{g}$ のものであるのが良いことが判明した。このような表面積を有する、多数の空隙が形成

されたキャリアとしては、一次造粒によって表面に多数の空隙が形成された微細結晶であるか、あるいはかかる微細結晶を二次凝集造粒することにより造粒結晶の表面に多数の空隙を形成させたものであってもよい。この二次凝集造粒されたキャリアとしては、例えば、その粒子径が $1 \sim 2 \mu\text{m}$ 程度の $10 \mu\text{m}$ に満たない微細粒子を凝集再造粒することにより、造粒結晶表面において空隙を形成させればよい。加えて、この微細粒子を再凝集造粒したキャリアは、鼻粘膜上に付着・滞留した後、徐々に崩壊し、もとの微細粒子に分散しながら、徐放型の吸収性をあげ得ることができる。

【0010】さらに第二の特徴としては、キャリア自身の質量ならびに結晶粒子径として、鼻腔に噴霧吸入するにあたって、肺に移行することなく鼻腔奥内部まで広く分布し、かつ鼻粘膜に付着後その自重によって落下しない範囲内にある質量と粒子径を有するものであり、具体的には、キャリアの比重が約 $0.5 \sim 1.0$ の場合において、その結晶粒子径が $15 \mu\text{m} \sim 300 \mu\text{m}$ の範囲内にあることである。かかる範囲で特定される質量と結晶径を有するキャリアは、効率よく鼻腔奥内部まで広く均一に分布し、かつ鼻粘膜に付着するものであることが判明したのである。

【0011】したがって本発明の具体的な好ましい態様のキャリアとしては、上記の特性を合わせ持つ特異的なものであるが、その具体的好ましい態様としては、経鼻吸収のための薬物用キャリアであって、鼻腔内粘膜への付着・滞留性を有し、鼻孔に噴霧吸入するに際して、肺に移行することなく鼻腔奥内部まで広く分布し、かつ鼻粘膜に付着後その自重によって落下しない範囲内にある質量と粒子径を実質的に有するとともに、表面に多数の空隙を有する一次造粒微細結晶で、その表面積が $0.1 \sim 0.4 \text{ m}^2 / \text{g}$ であり、かつ、その比重が約 $0.5 \sim 1.0$ の場合において結晶粒子径が $15 \mu\text{m} \sim 300 \mu\text{m}$ の範囲内にある多孔質性の経鼻吸収用鼻粘膜付着・滞留型キャリアを提供する。

【0012】本発明のさらに別の好ましい具体的態様としては、経鼻吸収のための薬物用キャリアであって、水に難溶性であり、鼻腔内粘膜への付着・滞留性を有し、鼻孔に噴霧吸入するに際して、肺に移行することなく鼻腔奥内部まで広く分布し、かつ鼻粘膜に付着後その自重によって落下しない範囲内にある質量と粒子径を実質的に有するとともに、表面に多数の空隙を有する一次造粒微細結晶を二次凝集造粒することにより造粒結晶の表面に多数の空隙を形成させ、その表面積が $0.1 \sim 0.4 \text{ m}^2 / \text{g}$ であり、かつ、その比重が約 $0.5 \sim 1.0$ の場合において結晶粒子径が $15 \mu\text{m} \sim 300 \mu\text{m}$ の範囲内にある多孔質性の経鼻吸収用鼻粘膜付着・滞留型キャリアを提供するものである。

【0013】そのなかでも、特に好ましいキャリアとしては、結晶粒子の表面積が $0.1 \sim 0.4 \text{ m}^2 / \text{g}$ を有

し、その比重が約 0.5~1.0 の場合において結晶粒子径が $15\mu\text{m}$ ~ $180\mu\text{m}$ の範囲内、好ましくは $15\mu\text{m}$ ~ $80\mu\text{m}$ の範囲内にある多孔質性の経鼻吸収用鼻粘膜付着・滞留型キャリアである。

【0014】本発明が提供するこれらのキャリアは、そのキャリア自体の pH が、2.5~12 の範囲内にあることがより好ましいものであることが判明した。さらにまた本発明のキャリアは、経鼻投与された場合に、鼻粘膜上での表面張力により、鼻粘膜へのクリアランス時間を保持するものである特性を有するものでもある。更にまた、本発明のキャリアは、水と懸濁した状態で経鼻投与することの可能であり、かかる水による懸濁使用に適し得るキャリアも本発明の権利範囲のなかに含まれるものでもある。

【0015】なお、本発明の定義において、「鼻粘膜に付着後その自重によって落下しない範囲内にある質量と平均粒子径を実質的に有する」とは、本発明の経鼻吸収用鼻粘膜付着・滞留型キャリアのほぼ 90% 以上、好ましくは 95% 以上において、その結晶粒子径がかかる範囲内にあることを意味し、更に具体的には、該キャリアのほぼ 90% 以上、好ましくは 95% 以上において、その結晶粒子径が、キャリアの比重が約 0.5~1.0 である場合に $15\mu\text{m}$ ~ $300\mu\text{m}$ の範囲内にあることを意味する。

【0016】

【発明の実施の形態】上述したように、本発明が提供するキャリアは、基本的にはキャリア表面に多数の空隙を有する多孔性の経鼻吸収用鼻粘膜付着・滞留型キャリアであるが、ここにいる「表面に多数の空隙を有する」とは、一義的には多孔質を有するものであれば良く、その中には例えば無数の微細結晶が塊を形成し、それによって孔が形成されたもの、無数の繊維が絡み合って孔が形成された毛玉状のもの、あるいは珊瑚状のように表面に無数の枝を有し、その枝により孔が形成されたものをも包含する。

【0017】このような本発明が提供するキャリアを構成する物質としては、経鼻投与に応用し得る担体（キャリア）としての性格を有するものであれば特に限定されず種々のものをあげることができる。例えば、これまでに臨床的に用いられてきている経鼻吸収用キャリア、あるいは本発明者がすでに提案している多価金属化合物であるキャリア（特願平 7-66640）、さらには胃粘膜組織修復・保護作用物質であるキャリア（特願平 8-22959）、各種セラミックスであるキャリア（特願平 8-22958）等のキャリアであっても、そのキャリアとして鼻腔内粘膜への付着・滞留性を有するとともに、鼻孔に噴霧吸入するにあたって、肺に移行することなく鼻腔内内部まで広く分布し、かつ鼻粘膜に付着後その自重によって落下しない範囲内にある質量と粒子径、すなわちキャリアの比重が約 0.5~1.0 の場合にお

いて、その粒子径が $15\mu\text{m}$ ~ $300\mu\text{m}$ の範囲内にある多孔質結晶性ないし粉末状の経鼻吸収用鼻粘膜付着・滞留型キャリアであればよい。

【0018】そのようなキャリアとして具体的には、結晶セルロース、 α -セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム及びその誘導体などのセルロース類；ヒドロキシプロピルデンプン、カルボキシメチルデンプン、架橋デンプン、アミロース、アミロペクチン、ペクチン及びそれらの誘導体などの多糖類；アラビアガム、トンガラガム、グルコマンナン及びそれらの誘導体などのガム類；ポリビニルピロリドン、架橋ポリアクリル酸及びその塩、架橋ポリビニルアルコール、ポリヒドロキシエチルメタクリレート及びそれらの誘導体などの架橋ビニル重合体類；タウリン等をあげることができる。更に米または大豆等の微粉砕物であっても、上記の質量と粒子径を有するものであれば本発明の経鼻吸収用鼻粘膜付着・滞留型キャリアとして使用することもできる。

【0019】さらに多価金属化合物であるキャリアとしては、2価以上の金属化合物、具体的にはアルミニウム化合物、カルシウム化合物、マグネシウム化合物、ケイ素化合物、鉄化合物、亜鉛化合物等の 2価以上の金属化合物である。そのようなアルミニウム化合物としては、具体的には、乾燥水酸化アルミニウムゲル、クロルヒドロキシアルミニウム、合成ケイ酸アルミニウム、軽質酸化アルミニウム、コロイド性含水ケイ酸アルミニウム、水酸化アルミニウムマグネシウム、水酸化アルミニウム、水酸化アルミニウム・ゲル、硫酸アルミニウム、ジヒドロキシアルミニウムアセテート、ステアリン酸アルミニウム、天然ケイ酸アルミニウム、モノステアリン酸アルミニウム、硫酸アルミニウムカリウム等が挙げられる。

【0020】またカルシウム化合物としては、アパタイト、ヒドロキシアパタイト、炭酸カルシウム、エデト酸カルシウム二ナトリウム、塩化カルシウム、クエン酸カルシウム、グリセリン酸カルシウム、グルコン酸カルシウム、ケイ酸カルシウム、酸化カルシウム、水酸化カルシウム、ステアリン酸カルシウム、第三リン酸カルシウム、乳酸カルシウム、パントテン酸カルシウム、オレイン酸カルシウム、パルミチン酸カルシウム、D-パントテン酸カルシウム、アルギン酸カルシウム、無水リン酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、リン酸二水素カルシウム、酢酸カルシウム、糖酸カルシウム、硫酸カルシウム、リン酸一水素カルシウム、パラアミノサリチル酸カルシウム、生体内石灰化合物等が挙げられる。

【0021】さらに、マグネシウム化合物としては、L-アスパラギン酸マグネシウム、塩化マグネシウム、グルコン酸マグネシウム、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、ケイ酸マグネシウム、酸化マグネシウム、水酸化マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、炭酸マグネシ

ウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、硫酸マグネシウム、ケイ酸ナトリウム・マグネシウム、合成ケイ酸ナトリウム・マグネシウム等が挙げられる。

【0022】また、ケイ素化合物としては、含水二酸化ケイ素、形質無水ケイ酸、合成ヒドロタルサイト、ケイソウ土、二酸化ケイ素が、鉄化合物としては、硫酸鉄が、亜鉛化合物としては、塩化亜鉛、ステアリン酸亜鉛、酸化亜鉛、硫酸亜鉛等が挙げられる。

【0023】上記した多価金属化合物キャリアのなかでも、特にカルシウム化合物であるヒドロキシアパタイト、炭酸カルシウム、乳酸カルシウム、マグネシウム化合物であるステアリン酸マグネシウム、ならびにアルミニウム化合物である水酸化アルミニウムのキャリアが良好な結果を示すことが判明した。このキャリアとしてのヒドロキシアパタイト ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) は、動物の骨や歯の無機質の主成分であり、これまで医療用途としてはセラミック素材の人口骨の表面コーティング成分等として使用されていたものの、経鼻投与製剤のキャリアとしての適用はこれまでなら検討されていなかったものである。

【0024】このヒドロキシアパタイトに類するキャリアとして、生体内石灰化合物も使用可能であり、そのようなものとしては、ピロリン酸カルシウム結晶 ($\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$)、第二リン酸カルシウム結晶 ($\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$)、オクタカルシウムフォスフェート結晶 ($\text{Ca}_8\text{H}_2(\text{PO}_4)_6 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$)、リン酸三石灰 ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$)、シュウ酸カルシウム結晶 ($\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$) 等が挙げられる。

【0025】一方本発明が提供するキャリアとして粘膜組織修復・保護作用物質をあげることができる。これら粘膜組織修復・保護作用物質は、経鼻投与製剤のキャリアとしての適用はこれまでなら検討されていなかったものであるが、本発明者の検討によれば、これらのものは意外にも多孔質結晶性としての物性を有するものであり、特に個々の微細粒子が再造粒され、多孔性を有するものであり、このものに活性物質を分散、付着・結合した場合に極めて良好な経鼻投与製剤キャリアとなり得ることが見いだされた。特に同じ粘膜組織修復・保護作用物質であっても、均質に微細整粒された場合には生理活性物質の付着・結合性が悪く、そのものを経鼻投与したとしても満足する生体内吸収性をあげることはできないものであった。

【0026】したがって、かかる粘膜組織修復・保護作用物質であって、経鼻吸収のための薬物用キャリアとして、鼻腔内粘膜への付着・滞留性を有するとともに、鼻孔に噴霧吸入するにあたって、肺に移行することなく鼻腔奥内部まで広く分布し、かつ鼻粘膜に付着後その自重によって落下しない範囲内にある質量と粒子径として、微細粒子を造粒凝集したキャリアの比重が約0.5～1.0の場合において、その粒子径が $15\mu\text{m} \sim 300$

μm の範囲内にあり、かつ、その表面積が $0.1 \sim 0.4\text{m}^2/\text{g}$ にある多孔質結晶性ないし粉末状のものが、本発明の経鼻吸収用鼻粘膜付着・滞留型キャリアとして好ましいものである。

【0027】そのような粘膜組織修復・保護作用物質としては、特に胃粘膜組織修復・保護作用物質あるいは胃腸機能調整物質が良く、例えば、すでに臨床的に使用されている薬物があげられる。そのような物質としては、ゲファルナート（市販名：ゲファニール）、アセグルタミドアルミニウム（市販名：グルマル）、スクラルファート（市販名：アルサルミン）、L-グルタミン（市販名：グルミン）、ソファルコン（市販名：ソロン）、テブレノン（市販名：セルベックス）、ブラウノートル（市販名：ケルナック）、レバミピド（市販名：ムコスタ）、アルジオキサ（市販名：アランタ、イサロン、アスコンプ等）、セトラキサート（市販名：ノイエル）、トロキシピド（市販名：アブレース）、塩酸ベネキサートベータデクス（市販名：ウルグート）、チアミン・コバルト・クロロフィリン錯化合物（市販名：ガスロンN）、ドンペリドン（市販名：ナウゼリン）、マレイン酸トリメブチン（市販名：セレキノン）、シサブリド（市販名：アセナリン）、 HT_3 アントゴニスト、 HT_4 アゴニスト等である。

【0028】一方、本発明が提供する経鼻吸収用鼻粘膜付着・滞留型キャリアに分散、付着・結合され経鼻投与するために使用される生理活性薬物としては、生理活性ペプチド、催眠鎮静剤、抗痙攣剤、マイナートランキライザー、メジャートランキライザー、抗うつ剤、筋弛緩剤、抗アレルギー剤、抗リウマチ剤、強心剤、抗不整脈用剤、利尿降圧剤、 α -ブロッカー剤、 β -ブロッカー剤、カルシウム拮抗剤、アンジオテンシン変換阻害剤（AEC阻害剤）、降圧剤、ビタミン剤、冠血管拡張剤、脳循環代謝改善剤、抗動脈硬化剤、循環器用剤、気管支拡張剤、抗潰瘍剤、制吐剤、肥満治療剤、血小板凝集抑制剤、糖尿病・糖尿病合併症治療剤、副腎皮質ホルモン、DNA・RNA薬物等が挙げられる。これら薬物は、すでに医療の現場において使用されている既使用・既販売の薬物のほか、現在治験中の薬物であってもよい。そのような薬物としては、例えば以下の一般名のものが挙げられる。なお、以下の例示はこれに限定されるものであることを意味しないことは言うまでもない。

【0029】催眠鎮静剤としては、ロルメタゼパム、クアゼパム、ゾルピデム等；抗痙攣剤としては、バルプロン酸ナトリウム、ザプリル等；マイナートランキライザーとしては、ジアゼパム、ブスピロン、スリクロン等；メジャートランキライザーとしては、セルレチドジエチルアミン、エモナブリド、リスベリドン、塩酸モサブラミン等；抗うつ剤としては、塩酸トラゾトン、フルボキサミン、ジメルジン、ロリプラム等；筋弛緩剤としては、ピナベリウム、塩酸イナペリゾン、臭化シメロピウ

ム、臭化シメトロピウム等；抗アレルギー剤としては、ペミロカストカリウム、タザノラスト、トラキサノクスナトリウム、ドルカスト、フマル酸エメカダスチン、ロタタジン、セリチジン、トシル酸スプラスト、セラベナスト、バテプラスト、ドクアラスト、塩酸ブテナフィン、ペンティジェタイド、ピクマスロ、レボカバステチン等；抗リウマチ剤としては、サラゾスルファピリジン、スクレメドン、プラトニン、アクタリット等；強心剤としては、キサモテロール、ベスナリン、ニトロプルシド、アムリノン、キサモテロール、ドカルバミン、アンタップ、イボパミン、エノキシモン、ロプリノン、フェノルドパン、ピモベンダン、ミルリノン等；抗不整脈用剤としては、塩酸フレカイニド、塩酸ビルジカイニド、コハク酸シベンゾリン、ペプリコール、アミオダロン、ペンチソミド、塩酸ピルメノール、モラシジン等が挙げられる。

【0030】また、利尿降圧剤としては、 α -ハンプ、トラセミド等； α -ブロッカー剤としては、トシル酸ドキサゾシン、ハルナール、塩酸ブナゾシン等； β -ブロッカー剤としては、カルベジロール、フマル酸ビソプロロール、チリソロール、塩酸キシベノロール、塩酸セリプロロール、酒石酸メトプロロール、塩酸カルテオロール、ボピンロール、ペタキソール、塩酸ベバントロール等；カルシウム拮抗剤としては、塩酸ベプリジル、ニソルジピン、ニモジピン、ニトレンジピン、フロメチジン、ナカジピン、ガロパミル、塩酸マニジピン、パロニジピン、ニトレンジピン、塩酸メピロジピン、塩酸ファスジル、シルニジピン、フマル酸セサモジル、ベシル酸アムロジピン、塩酸エホニジピン、塩酸ジルチアゼム、マレイン酸クレンチアゼム、ラシジピン、ホシジピン、フェロジピン、ニルジピン、レマカリム、アサニジピン、プラニジピン、イスラジピン、ダロジピン等；アンジオテンシン変換阻害剤（AEC阻害剤）としては、アルチオプリルカルシウム、シラザプリル、ラミプリル、リシノプリル、テモカプリル、スピラプリル、塩酸イミダプリル、ベナセプリル、キナプリル、フォセノプリル等；降圧剤としては、酒石酸ケタンセリン、ピナシジル、ジアゾキシド、ナフトビジル、クロニジン、フロセキナン、クロマカリウム等；各種ビタミン剤としてシアノコバラミン、メチルシアノコバラミン、メコラバミン、ヒドロキソコバラミン等のビタミンB₁₂誘導体が挙げられる。

【0031】さらに、冠血管拡張剤としては、イソソルビド、モルシドミン等；脳循環代謝改善剤としては、硫酸トシル酸アデメチオニン、メシル酸ジヒドロエルゴトキシン、アニラセタム、修酸ナフチドロフリル、マレイン酸テニロキサジン、塩酸ミナプリル、塩酸ブフロメジル、オキシラセタム、アゼチレリン、ピンコネード、エリスリトール、塩酸ファスジル、塩酸アミリジン、タモラジン、フマル酸ネブラセタム、エルジベリン等；抗

動脈硬化剤としては、ベザフィブラート、クエストラ、ポリセリド、シンバスタチン等；循環器用剤としては、塩化レボカルニチン、臭化水素酸アリニジン等；気管支拡張剤としては、臭化オキシトロピウム、テオフィリン、塩酸オザクレル、サルメテロール、塩酸ツロブテロール等；抗潰瘍剤としては、プロアミピド、ミソプロストール、ニザチジン、エンプロスチル、アルバプロスチル、塩酸ロトラキサート、エンプロスチル、トリモプロスチル、塩酸ロトラキサート、オメプラゾール、ヨウ化ベペリジウム、ランスボラゾール、ニザチジン、ライオプロスチル、ボラブレジンク、レミノプラゾール、メゾリドン、ノクロプロスト、アセトキシロン等；制吐剤としては、グラニセトロン、オンダンセトロン、アザセトロン、ドンペリドン、シサブリド等；肥満治療剤として、マジンドール；血小板凝集抑制剤としては、テデルバリン、アルギピジン、アイロプロスト、アタプロスト、ベラプロスト、カルバシクリン、イスボクレル、アンブラグ、サチグレル、クロビドクレル等；糖尿病・糖尿病合併症治療剤としては、塩酸ビオグリダゾン、ボグチボース、グリクラジド、アカルボース、シグリタゾン、ソルビニール、グムピリド、エパルレスタット、ガングリオシド、塩酸ミダグリゾール、ボナルレスタット等；副腎皮質ホルモンとしては、ヒドロコルチゾン、プレドニソロン、トリアムシノロン、デキサメタゾン、フルニソリド、ベクロメサゾン、フルオロメトロン、コハク酸ヒドロコルチゾン、酢酸パラメタゾン、ベータメタゾン、コルチカゾン等；DNA・RNA薬物としては、遺伝子治療における導入遺伝子RNA、DNA、アンチセンス等を挙げることができる。

【0032】しかしながら本発明にあつては、生理活性薬物として特に生理活性ペプチドが良好な結果を示すことが判明した。このような生理活性ペプチドとしては、ペプチドホルモン、生理活性タンパク、酵素タンパクである。かかる使用可能な生理活性ペプチドとしては、例えば、ペプチドホルモン、例えば、カルシトニン、インシュリン、甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン（TRH）例えばサイロリベリン、黄体化ホルモン放出ホルモン（LH-RH）例えばブセレリン、ソマトスタチン、副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）、副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン（CRH）例えばコルチコリベリン、成長ホルモン放出ホルモン（GH-RH）例えばソマトレリン、ゴナトロピン（性腺刺激ホルモン）、性腺刺激ホルモン放出ホルモン（GnRH）例えばゴナドリベリン、副甲状腺ホルモン（PTH）、成長ホルモン（GH）例えばソマトロピン、プロラクチン（乳腺刺激ホルモン）、卵胞刺激ホルモン（FSH）、グルカゴン、パソプレシン、ソマトスタチン（成長ホルモン放出抑制因子）、パラトルモン（副甲状腺ホルモン：PTH）、アンジオテンシン、ガストリン、セクレチリン、メラニシ細胞刺激ホルモン、オキシトシン、プロチレリン、黄体

形成ホルモン (LH)、コルチコトロピン、ソマトロピン、チロトロピン (甲状腺刺激ホルモン)、ソマトスタチン (成長ホルモン刺激因子)、 β -エンドルフィン、エンケファリン等のオピオイドペプチド、G-CSF、エリスロポエチン、スーパーオキシドジスムターゼ (SOD) 等である。また、インターフェロン、インターロイキン、ウロキナーゼ、リゾチーム、ワクチン等もあげることができる。これら生理活性ペプチドは、上記したものに限定されず、本発明の特異的キャリアにより経鼻投与可能なものであれば本発明の組成物とすることができるというまでもない。

【0033】上述の生理活性ペプチドのなかでも、ペプチドホルモンが特に好ましく、これらのペプチドホルモンのなかでは、カルシトニン、インシュリン、ソマトスタチン等が好ましく、インシュリン、カルシトニン、副甲状腺ホルモン (PTH)、ヒト成長ホルモン (HGH)、成長ホルモン放出ホルモン (GHRH)、ゴナトロピン (性腺刺激ホルモン)、性腺刺激ホルモン放出ホルモン (GnRH) 等が取り分け好ましい。カルシトニンとしては、サケカルシトニン、ヒトカルシトニン、サケヒトキメラカルシトニン、ブタカルシトニン、ニワトリカルシトニン、ウシカルシトニン、エル (ウナギ) カルシトニン等があげられ、これらのカルシトニンの多くはいずれも天然に存在する、抽出可能なものまたは半合成されたものであり、市販されている。これらカルシトニンにあつては、その安定性がエルカルシトニン-ヒトカルシトニン-サケカルシトニンの順であるといわれているが、比較的安定性の悪いといわれているサケカルシトニンについてさえも、本発明の特殊なキャリアに分散させ本発明の組成物とすることにより、例えばバイオアベイラビリティおよび血中有効濃度が極めて良好であることが判明した。したがって、いわゆる市販のカルシトニンは、本発明で使用する生理活性ペプチドとして適したものである。

【0034】本発明が提供する特異的キャリアに分散、付着・結合され、経鼻投与される生理活性物質の有効投与量としては、選択すべき個々の活性物質 (例えば、カルシトニンであれば、その相対活性力価、インシュリンであればインシュリン単位)、処置すべき対象疾患、所望の投与回数、必要とする個々の治療効果等によって異なる。具体的には、該活性物質を含有している製剤の治療効果を、既知の他の製剤とのバイオアベイラビリティとの比較において決定することができる。

【0035】例えばインシュリンを例にとってみれば、糖尿病に使用する場合には、初期には1回4~20インシュリン単位を皮下注射し、維持量としては通常1日4~100単位を使用し、極量としては1日800単位とされている。したがって、本発明による組成物を鼻腔投与による場合には、4~100単位のインシュリンを用いればよい。

【0036】またカルシトニンの場合には、従来カルシトニン、例えばサケカルシトニンによる治療を、筋肉内注射により行なう場合、約50ないし100MRC (IU) 単位の個別用量が約1回×日ないし約3回×週の割合で適用されている。したがって、本発明による組成物を鼻腔投与による場合には、約50ないし約400MRC単位、更に好ましくは約100ないし約200MRC単位の用量を約1回×日ないし約3回×週の割合で投与して治療するのが適当である。上記用量は1回の適用で投与すること、すなわち、約50ないし約400MRC単位、好ましくは約100ないし約200MRC単位のカルシトニンからなる1回鼻腔内用量の投与で治療を行なうのが便利である。他の生理活性物質においても同様の考え方でその含有量を決定することができる。

【0037】したがって、本発明の組成物を製造させる場合において、例えば生理活性物質の含有量は、たとえば製剤重量100%あたり0.0001~30%、好ましくは0.01~20%、より好ましくは0.1~5.0%配合させるのが良い。また、本発明のキャリア (代表例として、ヒドロキシアパタイト、炭酸カルシウム、乳酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウムあるいは水酸化アルミニウム等の多価金属化合物:あるいはスクラルファート、ソファルコン等の胃粘膜組織修復・保護作用物質) の配合量は、たとえば製剤重量100%あたり70~99.995%、好ましくは80~99.99%、より好ましくは95~99.9%配合させることにより、良好な経鼻吸収が得られることが判明した。かくすることにより、従来より経口投与が困難であった生理活性物質が経鼻投与されることにより、有効に生体内吸収される製剤化が図れるのである。

【0038】本発明が提案する生理活性薬物の有効投与量を含む経鼻吸収用組成物を得るには、本発明の特殊なキャリアと、生理活性薬物とを混合することにより得ることができる。例えば、生理活性薬物として生理活性ペプチドを選択し、キャリアとしてカルシウム化合物であるヒドロキシアパタイトあるいは炭酸カルシウムを用いた場合の経鼻吸収用組成物にあつては、これらキャリアと生理活性ペプチドとを混合することにより行なわれる。具体的には、例えばこの混合は、通常の練合による混合の後、篩下することにより、経鼻吸収に適した粒子径を有する組成物とすることができる。

【0039】この場合、本発明の経鼻吸収用組成物の製造において使用するキャリアにあつては、鼻孔に噴霧吸入するにあつて、肺に移行することなく鼻腔奥内部まで広く分布し、かつ鼻粘膜に付着後その自重によって落下しない範囲にある質量と粒子径を実質的に有するもの、すなわち、キャリアの比重が約0.8~1.0の場合において、その粒子径が15 μ m~300 μ mの範囲内にあるもの、好ましくは15 μ m~250 μ m、更に好ましくは15 μ m~200 μ m、より好ましくは15

μm ~ $80\mu\text{m}$ であるのがよい。一方、生理活性物質はできるだけ微粉末であることが好ましく、その平均粒子径は、通常 $20\mu\text{m}$ 以下、好ましくは $10\mu\text{m}$ 以下である。

【0040】より詳細には、生理活性物質として生理活性ペプチドであるサケカルシトニンあるいはエルカルシトニンを使用した場合、カルシトニンの有効量を、カルシトニンの安定化剤としてゼラチンを例えば1%およびアスパラギン酸を例えば0.1~0.5%, 好ましくは0.38%程度含有するpH4.5~5.5の水溶液と混合しこの混合液を凍結乾燥する。次いで、この凍結乾燥粉末を、本発明のキャリヤである例えばヒドロキシアパタイトとを順次2ないし3回程度に分けて、練合湿度55%程度にて練合し、目的とするキャリヤに生理活性ペプチドが均質に付着結合した微粉末（鼻腔内投与組成物）を得る。

【0041】また別の例として、生理活性物質としてカルシトニンを使用し、キャリヤとして胃粘膜組織修復・保護作用物質としてスクラルファートを使用した場合にあっては、例えばキャリヤと低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（HPC-L）と混合、攪拌後、5分間程度放置し、そこにカルシトニンを加え更に混合し、次いで精製水を少量加え練合後、約 -40°C の条件下で約10~14時間凍結乾燥させる。凍結乾燥後、3~5時間、好ましくは4時間程度かけて 30°C にウォームアップさせ、そこにステアリン酸カルシウムを最後に加え、練合させ得ることができる。

【0042】かくして得られた経鼻吸収用組成物は、使用前（例えば、鼻腔内への投与前）の活性物質の損失を防止するため、low-greaseタイプのカプセル

に充填をした後、適当な包装、好ましくは密閉包装とする。かかる密閉包装としては、プリスター包装-アルミニウム包装を組み合わせたのが良い。この場合の全工程の湿度は、60%以下が望ましい。なお、他の生理活性薬物においても、それぞれ用いる薬物、並びにキャリヤとの組み合わせにより上記の方法に準じた処理を行なうことによりそれぞれ目的とする経鼻吸収用組成物とすることができる。

【0043】以下に、本発明が提供する特異的キャリヤを使用した経鼻吸収用組成物の特異的効果を試験例にて示す。

【試験例】

【0044】試験例1：粒子径の検討

生理活性薬物として、生理活性ペプチドであるサケカルシトニンを選び、キャリヤとしてカルシウム化合物である平均粒子径 $9.36\mu\text{m}$ を有する日本薬局方の炭酸カルシウムを選び、経鼻吸収用組成物とした。サケカルシトニンの含有量としては $200\text{MRC (IU)}/25\text{mg}$ の組成物となるように組成物を調製した。なお、使用した炭酸カルシウムは、その粒度分布計での観察において平均粒子径が $9.36\mu\text{m}$ であり、多孔質結晶性のものであった。正常人男子3名を対象として、上記の組成物を経鼻投与（単回）し、血液資料を2.5mlずつ、0時間、5、10、15、20、30、45、60、90、2時間、3時間毎に採血し、標準RIA検定キットを使用してサケカルシトニンの血中濃度の測定を行なった。その結果を表1にまとめた。

【0045】

【表1】

表 1 : 血中サケカルシトニン値

血中サケカルシトニン値 (p g / m l)					
キャリア：炭酸カルシウム：9. 3 6 μ m					
時 間 (分)	被 験 者				
	No.1	No.2	No.3	平 均	S D
0	< 7	< 7	< 7	—	—
5	59.3	40.6	73.17	57.69	16.3446
10	71.14	121.74	70.15	87.677	29.5039
15	83.39	131.95	66.3	93.88	34.0589
20	76.26	113.2	65.64	85.033	24.9643
30	44.54	46.19	46.81	45.847	1.1733
45	25.5	38.65	27.43	30.527	7.1009
60	13.99	13.99	16.83	14.737	1.8375
90	13.33	16	14.83	14.72	1.3384
120	7.88	12.02	13.44	11.113	2.8888
180	7.54	8.09	8.98	8.203	0.7267
Tmax	15	15	5	11.67	4.71
Cmax	83.39	131.95	73.17	96.17	25.64
AUC	3875.83	5042.45	4234.75	4384.34	487.88
T1/2	121.4	93.2	129.8	114.8	

【0046】表中の結果から明らかなように、キャリアとしての炭酸カルシウムの使用は、経鼻投与によりサケカルシトニンの血中への吸収が認められる。しかしながら、使用したキャリアの平均粒子径は9. 3 6 μ mであり、経鼻投与製剤としては微細粉末であり、実際の使用にあたっては、鼻孔外への飛散が観察され、あまり好ましいものではなかった。

【0047】試験例2：粒子径の検討

生理活性薬物として、生理活性ペプチドであるウナギカルシトニン（エルカトニン）を選び、キャリアとして日本薬局方の炭酸カルシウムを二次凝集造粒した平均粒子径75. 1 6 μ mを有する炭酸カルシウム（スミダ製）を選び、経鼻吸収用組成物とした。エルカトニンの含有量としては300MRC（IU）／25mg、200MRC（IU）／25mg、100MRC（IU）／25mg、50MRC（IU）／25mgならびに25MRC（IU）／25mgの組成物となるように合計5種類の組成物を調製した。なお、使用した炭酸カルシウム

（スミダ製）は、その粒度分布計での観察において平均粒子径が75. 1 6 μ mであり、その粒子の表面積は0. 1 2 m² / gを有し、多孔質結晶性のものであった。

【0048】閉経後の正常人女子6名を各組成物の投与対象として、上記の各組成物を経鼻投与（単回）し、血液資料を2. 5mlづつ、0時間、5、10、15、20、30、45、60、90、2時間、3時間毎に採血し、標準RIA検定キットを使用してエルカトニンの血中濃度の測定を行なった。なお、300MRC（IU）／25mg組成物の投与例は、5名で行った。また、対照例として、同様閉経後の正常女子9名にエルカトニン40MRC（IU）を筋注し、同様血液資料を採血し、エルカトニンの血中濃度の測定を行った。その結果を表2ないし表7にまとめた。

【0049】

【表2】

表2：血中エルカトニン値

300IU経鼻投与時： 血中エルカトニン値 (pg/ml)								
キャリア： 炭酸カルシウム：平均粒子径=75.16 μ m								
時 間 (分)	被 験 者 (閉経後正常女子)						平 均	S D
	No.11	No.13	No.14	No.15	No.18			
0	0	0	0	0	0		0	0
5	85.3	119.8	91.0	25.7	94.1		83.18	34.7486
10	172.6	130.6	126.9	78.2	151.2		131.90	35.1403
15	158.6	117.4	113.2	84.7	135.0		121.78	27.3780
20	126.6	74.9	113.7	84.8	148.2		109.64	30.0620
30	93.1	50.9	67.0	83.2	131.8		85.20	30.6011
45	52.0	30.2	34.2	79.0	93.4		57.76	27.7000
60	36.8	30.6	15.1	60.0	82.4		44.98	26.4214
90	9.0	18.7	<5	29.8	48.2		26.425	16.8211
120	7.3	5.1	<5	9.2	22.2		10.95	7.6848
180	<5	5.8	<5	5.1	<5		5.45	0.4950
AUC	6402.3	4954.0	4198.5	6872.6	10360.0		6557.6	2389.4
T1/2	22.1	26.0	15.9	35.0	37.4		27.3	9.0

【0050】

【表3】

表3：血中エルカトニン値

200IU経鼻投与時： 血中エルカトニン値 (pg/ml)								
キャリア： 炭酸カルシウム：平均粒子径=75.16 μ m								
時 間 (分)	被 験 者 (閉経後正常女子)						平 均	S D
	No.1	No.3	No.4	No.5	No.6	No.8		
0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	33.7	71.1	59.9	9.2	13.2	27.1	35.7	25.0010
10	53.7	102.6	149.6	47.2	23.6	78.4	75.85	45.1722
15	57.7	118.0	165.7	67.2	23.0	80.9	85.42	50.0468
20	60.4	102.9	171.1	67.5	31.5	84.4	86.30	47.9531
30	35.1	61.2	134.2	50.2	22.0	46.6	58.22	39.5667
45	20.1	53.8	69.8	26.9	15.4	32.2	36.37	21.1324
60	8.0	38.4	47.6	12.7	8.6	20.4	22.62	16.6532
90	<5	16.8	23.7	<5	<5	5.7	15.4	9.0813
120	<5	12.6	10.2	<5	<5	<5	11.4	1.6971
180	<5	6.1	<5	<5	<5	<5	6.1	—
AUC	2098.8	8214.8	8124.8	2441.0	1234.8	8260.6	3896.7	2686.6
T1/2	14.1	32.0	24.8	15.5	22.0	18.9	21.4	6.4

【0051】

【表4】

表4：血中エルカトニン値

100IU経鼻投与時： 血中エルカトニン値 (pg/ml)								
キャリア： 炭酸カルシウム：平均粒子径=75.16 μ m								
時間 (分)	被 験 者 (閉経後正常女子)						平 均	S D
	No.10	No.12	No.13	No.15	No.16	No.17		
0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	39.8	46.5	18.7	6.0	32.8	65.4	34.87	20.9326
10	44.4	83.1	33.0	16.2	54.2	82.7	52.27	26.8869
15	36.7	87.4	37.0	23.6	68.6	87.6	56.82	28.0090
20	25.0	78.3	37.6	30.1	59.7	88.0	53.12	26.2887
30	13.1	66.5	22.7	31.5	41.3	66.5	40.27	22.3648
45	<5	51.4	14.2	25.9	21.3	41.6	30.88	15.2544
60	<5	29.1	6.1	13.6	5.7	19.6	14.82	9.8421
90	<5	12.4	<5	7.0	<5	<5	9.70	3.8184
120	<5	9.8	<5	<5	<5	5.9	7.85	2.7577
180	<5	5.1	<5	<5	<5	<5	5.1	—
AUC	955.8	5172.6	1359.5	1543.0	2189.8	3962.8	2530.6	1671.8
T1/2	11.0	37.7	15.8	24.8	12.9	25.9	21.3	10.1

【0052】

【表5】

表5：血中エルカトニン値

50IU経鼻投与時： 血中エルカトニン値 (pg/ml)								
キャリア： 炭酸カルシウム：平均粒子径=75.16 μ m								
時間 (分)	被 験 者 (閉経後正常女子)						平 均	S D
	No.1	No.2	No.5	No.6	No.7	No.8		
0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	12.8	17.7	2.4	7.6	6.0	19.0	10.92	6.6725
10	21.7	20.7	14.0	14.5	16.4	27.0	19.05	5.0234
15	19.8	18.6	13.6	15.9	17.4	29.5	19.13	5.5186
20	21.0	9.9	14.7	16.9	17.8	24.2	17.42	4.9628
30	13.7	8.4	13.8	11.4	19.2	15.7	13.70	3.6780
45	6.1	<5	11.7	9.5	11.7	8.4	9.48	2.3690
60	<5	<5	7.5	<5	<5	<5	7.5	—
90	<5	<5	<5	<5	<5	<5	—	—
120	<5	<5	<5	<5	<5	<5	—	—
180	<5	5.1	<5	<5	<5	<5	5.1	—
AUC	691.8	721.9	777.0	601.8	748.0	881.0	737.0	92.8
T1/2	18.8	14.2	42.0	31.3	21.0	16.6	23.9	10.9

【0053】

【表6】

表6：血中エルカトニン値

25 IU経鼻投与時： 血中エルカトニン値 (pg/ml)								
キャリア： 炭酸カルシウム：平均粒子径=75.16 μ m								
時間 (分)	被 験 者 (閉経後正常女子)							
	No.11	No.12	No.14	No.16	No.17	No.18	平 均	S D
0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	6.1	<5	18.4	<5	<5	7.0	10.50	6.8564
10	18.1	<5	24.6	<5	8.6	13.7	16.25	6.7865
15	14.3	<5	17.1	<5	13.1	15.7	15.05	1.7311
20	13.4	6.3	11.6	<5	6.9	12.8	10.20	3.3563
30	7.6	<5	8.0	<5	7.5	7.7	7.70	0.2160
45	5.7	6.4	<5	<5	5.1	6.8	6.00	0.7528
60	<5	<5	<5	<5	<5	<5	—	—
90	<5	<5	<5	<5	<5	<5	—	—
120	<5	<5	<5	<5	<5	<5	—	—
180	<5	5.1	5.1	<5	<5	<5	5.1	0
AUC	473.5	296.3	487.5	0	330.5	476.3	344.0	187.0
T1/2	20.4	—	12.4	—	27.8	24.4	21.3	6.6

【0054】

【表7】

表7: 血中エルカトニン値

時間 (分)	40 IU筋肉内注射投与時: 血中エルカトニン値 (pg/ml)										
	被験者 (閉経後正常女子)										
	No.1	No.2	No.3	No.4	No.5	No.6	No.7	No.8	No.9	平均	SD
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	58.6	90.8	113.6	51.1	87.7	40.2	37.4	34.6	110.6	68.29	30.1000
10	189.6	174.8	183.4	103.6	157.6	73.7	81.3	65.2	210.5	137.74	56.5137
15	124.6	167.3	189.2	130.9	163.3	46.0	77.7	76.1	311.9	143.00	79.2921
20	253.8	92.8	181.5	135.5	96.6	73.4	103.1	83.1	282.4	144.69	77.3943
30	98.6	92.5	115.9	100.0	85.9	55.2	80.3	74.9	271.5	108.31	63.5665
45	83.2	61.8	135.8	69.8	86.8	58.1	61.7	70.3	259.5	98.56	64.8416
60	57.7	40.0	59.0	76.6	48.0	24.8	57.8	51.8	184.0	66.63	46.2560
90	17.5	21.8	26.7	45.6	30.1	14.2	38.8	22.6	136.3	39.29	37.7206
120	7.6	29.1	9.2	14.9	17.6	8.3	21.0	8.1	68.1	20.43	19.2886
180	<5	<5	<5	<5	5.8	<5	<5	<5	8.6	7.2	1.9799
AUC	8413.3	7807.3	9820.5	503.36	8398.8	4269.0	7746.8	5701.5	24491.4	9461.3	5873.1
TL/2	21.1	38.2	24.2	35.2	36.6	30.6	42.9	29.5	33.9	32.5	6.9

【0055】表中の結果から明らかなように、キャリヤとしての炭酸カルシウムの使用は、経鼻投与によりエルカトニンの血中への吸収が認められ、特に短時間のうちに最高血中濃度に到達していることが判明する。ここで使用したキャリヤの平均粒子径は75.16 μ mであり、その表面積は0.12m²/gを有し、かつ、粒度分布計の観察では多孔質結晶性のものであり、経鼻投与製剤用のキャリヤとしての使用にあたり鼻孔外への飛散

も認められず、特に好ましいものであった。上述の試験例1と、本試験例2の対比にからみれば、経鼻投与にあたって使用するキャリヤの平均粒子径が10 μ m以上のものがより望ましいものであることが判明する。加えて、各投与群のエルカトニンの血中濃度におけるSD(標準偏差値)は、対照例(表7)の筋注群に比較して低いものであり、経鼻投与として特に優れたものであることが伺える。

【0056】試験例3：生理活性薬物として、生理活性ペプチドであるサケカルシトニンを選び、キャリアとして胃粘膜組織修復・保護作用物質であるスクラルファート（中外製薬製）を選び、経鼻吸収用組成物とした。サケカルシトニンの含有量としては200MRC（IU）／25mgの組成物となるように本発明の組成物を調製した。なお、キャリアとしてのスクラルファートは、その粒度分布計での観察において平均粒子径が17.45 μ mであり、多孔質結晶性のものであった。正常人男子2名を対象として、上記の組成物を経鼻投与（単回）し、血液資料を2.5mlづつ、0時間、5、10、15、20、30、45、60、90、2時間、3時間毎に採血し、標準RIA検定キットを使用してサケカルシトニンの血中濃度の測定を行なった。その結果を表8にまとめた。

【0057】

【表8】

表8：血中サケカルシトニン値

血中サケカルシトニン値 (pg/ml)		
キャリア：スクラルファート：17.45 μ m		
時間(分)	被験者	
	No. 1	No. 2
0	0	0
5	66	90
10	112	302
15	90	346
20	94	295
30	90	154
45	64	65
60	58	52
90	54	41
120	44	11
180	43	20

【0058】表中の結果から明らかなように、キャリアとしての特定の粒子径を有する多孔質結晶性のスクラルファートの使用も、経鼻投与によりサケカルシトニンの血中への吸収が優れていることが判明する。これに対して、同じスクラルファートで平均粒子径19.19 μ mを有するものであっても、均一に整粒されたもの（富士化学製）にあつては、多孔質結晶性構造を有しておらず、経鼻投与製剤化後においてサケカルシトニンの付着性が好ましいものではないことが認められた。

【0059】試験例4：生理活性薬物として、メチルシアノコバラミンを選び、キャリアとして胃粘膜組織修復・保護作用物質であるスクラルファート（中外製薬製）を選び、経鼻吸収用組成物とした。メチルシアノコバラミンの含有量としては500 μ g／25mgの組成物となるように本発明の組成物を調製した。なお、キャリアとしてのスクラルファートは、その粒度分布計での観察において平均粒子径が17.45 μ mであり、多孔質結晶性のものであった。正常人男子2名を対象として、上記の組成物を経鼻投与（単回）し、血液資料を2.5mlづつ、0時間、5、10、15、20、30、45、60、90、2時間、2.5時間、3時間毎に採血し、メチルシアノコバラミンの血中濃度の測定を行なった。その結果を表9にまとめた。

【0060】

【表9】

表 9 : 血中メチルシアノコバラミン値

血中メチルシアノコバラミン値 (pg/ml)				
キャリア: スクラルファート: 平均粒子径 = 17.45 μm				
時 間 (分)	被 験 者			
	No.1	No.2	平 均	S D
0	639	446	542.0	136.4716
5	681	1852	1266.0	828.022
10	813	2596	1704.5	1260.771
15	901	2618	1759.5	1214.102
20	916	2981	1948.0	1460.176
30	975	3300	2137.5	1644.023
45	927	3025	1976.0	1483.51
60	859	2260	1559.0	990.6566
90	805	1991	1398.0	838.6286
120	791	1698	1244.5	641.3459
150	847	1524	1185.5	478.7113
180	811	1436	1123.5	441.9417
Cmax	975	3300	2175.5	1644.023
Tmax	30	30	30	0
AUC	200758	466938	333847.0	188217.7
Tl/2	106.3	180.0		52.11377

【0061】表中の結果から明らかなように、キャリアとしての特定の粒子径を有する多孔質結晶性のスクラルファートの使用も、経鼻投与によりメチルシアノコバラミンの血中への吸収が優れていることが判明する。

【0062】試験例 5: 生理活性薬物として、hPTH (1-34) を選び、キャリアとして胃粘膜組織修復・保護作用物質であるスクラルファート (中外製薬製) を選び、経鼻吸収用組成物とした。hPTH (1-34) の含有量としては 120 μg / 30 mg の組成物となるように本発明の組成物を調製した。なお、キャリアとしてのスクラルファートは、その粒度分布計での観察にお

いて平均粒子径が 17.45 μm であり、多孔質結晶性のものであった。正常人男子 3 名を対象として、上記の組成物を経鼻投与 (単回) し、血液資料を 2.5 ml づつ、0 時間、5、10、15、20、30、45、60、90、2 時間、3 時間、4 時間、5 時間、6 時間毎に採血し、ELISA 1-34 PTH 2 抗体法を用いて hPTH (1-34) の血中濃度の測定を行なった。その結果を表 10 にまとめた。

【0063】

【表 10】

表10: 血中hPTH (1-34) 値

血中hPTH (1-34) 値 (pg/ml)			
キャリア: スクラルファート: 平均粒子径=17.45 μ m			
時間 (分)	被 験 者		
	No. 1	No. 2	No. 3
0	<10	<10	<10
5	<10	25	13
10	16	22	21
15	25	18	30
20	<10	45	749
30	<10	17	10
45	<10	<10	<10
60	<10	<10	<10
90	30	<10	<10
120	<10	<10	<10
180	<10	<10	<10
240	52	15	<10
300	<10	<10	<10
360	<10	<10	<10

【0064】表中の結果から明らかなように、キャリアとしての特定の粒子径を有する多孔質結晶性のスクラルファートの使用も、経鼻投与によりhPTH (1-34) の血中への吸収が優れていることが判明する。

【0065】試験例6: 生理活性薬物として、黄体化ホルモン放出ホルモン (LH-RH) であるブセレリンを選び、キャリアとして胃粘膜組織修復・保護作用物質であるスクラルファート (中外製薬製) を選び、経鼻吸収用組成物とした。ブセレリンの含有量としては50 μ g / 30mgの組成物となるように本発明の組成物を調製した。なお、キャリアとしてのスクラルファートは、その粒度分布計での観察において平均粒子径が17.45 μ mであり、多孔質結晶性のものであった。正常人男子2名を対象として、上記の組成物を経鼻投与 (単回) し、血液資料を2.5mlづつ、0時間、5、10、15、20、30、45、60、90、2時間、4時間毎に採血し、ダイレクト法によりブセレリンの血中濃度の測定を行なった。その結果を表11にまとめた。

【0066】
【表11】

表 11: 血中ブセレリン値

血中ブセレリン値 (pg/ml)		
キャリヤ: スクラルファート: 17.45 μ m		
時間 (分)	被 験 者	
	No. 1	No. 2
0	<30	<30
5	124	52
10	271	133
15	330	172
20	438	204
30	454	119
45	336	96
60	299	81
90	188	55
120	144	52
240	72	<30

【0067】表中の結果から明らかなように、キャリヤとしての特定の粒子径を有する多孔質結晶性のスクラルファートの使用も、経鼻投与により (LH-RH) であるブセレリンの血中への吸収が優れていることが判明する。

【0068】試験例 7: 生理活性薬物として、ヒト成長ホルモン (HGH) を選び、キャリヤとして胃粘膜組織修復・保護作用物質であるスクラルファート (中外製薬製) を選び、経鼻吸収用組成物とした。ヒト成長ホルモン (HGH) の含有量としては 12 単位 / 30 mg の組成物となるように本発明の組成物を調製した。なお、キャリヤとしてのスクラルファートは、その粒度分布計での観察において平均粒子径が 17.45 μ m であり、多孔質結晶性のものであった。正常人男子 2 名を対象として、上記の組成物を経鼻投与 (単回) し、血液資料を 2.5 ml ずつ、0 時間、5、10、15、20、30、45、60、90、2 時間、3 時間毎に採血し、ビーズ固相法を用いた IRMA (イムノラジオメトリックアッセイ法) に基づく血中成長ホルモン量測定キットよりヒト成長ホルモン (HGH) の血中濃度の測定を行な

った。その結果を表 12 にまとめた。

【0069】

【表 12】

表 12: ヒト成長ホルモン (HGH) 値

血中ヒト成長ホルモン (HGH) 値 (ng/ml)		
キャリヤ: スクラルファート: 17.45 μ m		
時間 (分)	被 験 者	
	No. 1	No. 2
0	0.1	0.1
5	14.2	0.1
10	14.7	0.2
15	14.7	0.2
20	13.7	0.2
30	11.1	0.2
45	6.1	0.3
60	3.6	0.3
90	1.6	0.1
120	0.8	0.1
180	0.3	0.2

【0070】表中の結果から明らかなように、キャリヤとしての特定の粒子径を有する多孔質結晶性のスクラルファートの使用も、経鼻投与によりヒト成長ホルモン (HGH) の血中への吸収が優れていることが判明する。なお、上記した試験例 4 ないし試験例 7 においても、キャリヤとして同じスクラルファートであっても、平均粒子径 19.19 μ m を有する整粒されたもの (富士化学製) にあつては、多孔質結晶性構造を有しておらず、経鼻投与と製剤化後において、それぞれ生理活性物質の付着性が好ましいものではないことが認められた。

【0071】試験例 8: 生理活性薬物として、メチルシアノコバラミンを選び、キャリヤとして胃粘膜組織修復・保護作用物質であるソファルコン (大正製薬製) を選び、経鼻吸収用組成物とした。メチルシアノコバラミンの含有量としては 500 μ g / 25 mg の組成物となるように本発明の組成物を調製した。なお、キャリヤとしてのソファルコンは、その粒度分布計での観察において

平均粒子径が 33.19 μm であり、多孔質結晶性のものであった。正常人男子 2 名を対象として、上記の組成物を経鼻投与（単回）し、血液資料を 2.5 ml ずつ、0 時間、5、10、15、20、30、45、60、90、2 時間、2.5 時間、3 時間毎に採血し、メチルシ

アノコバラミンの血中濃度の測定を行なった。その結果を表 13 にまとめた。

【0072】

【表 13】

表 13：血中メチルシアノコバラミン値

血中メチルシアノコバラミン値 (pg/ml)				
キャリヤ：ソファルコン：平均粒子径 = 33.19 μm				
時 間 (分)	被 験 者			
	No. 1	No. 2	平 均	S D
0	607	255	431.0	248.9016
5	920	1892	1406.0	687.3078
10	1420	1866	1643.0	315.3696
15	1578	1551	1564.5	19.09188
20	1709	1845	1777.0	96.16652
30	1728	1649	1688.5	55.86144
45	1875	1434	1654.5	311.8341
60	1552	1199	1375.5	249.6087
90	1317	1019	1168.0	210.7178
120	1160	990	1075.0	120.2082
150	956	824	890.0	93.3381
180	951	702	826.5	176.0696
Cmax	1875	1892	1883.5	12.02082
Tmax	45	5	25	28.28427
AUC	296170	255740	275955.0	28588.33
T1/2	207	168		27.57716

【0073】表中の結果から明らかなように、キャリヤとしての特定の粒子径を有する多孔質結晶性のソファルコンの使用も、経鼻投与によりメチルシアノコバラミンの血中への吸収が優れていることが判明する。ここで使用したキャリヤの平均粒子径は 33.19 μm であり、かつ粒度分布計での観察では多孔質結晶性のものであり、経鼻投与製剤用のキャリヤとしての使用にあたり鼻孔外への飛散も認められず、特に好ましいものであった。

【0074】試験例 9：生理活性薬物として、ヒト成長ホルモン (HGH) を選び、キャリヤとして胃粘膜組織修復・保護作用物質であるソファルコン（大正製薬製）を選び、経鼻吸収用組成物とした。ヒト成長ホルモン

(HGH) の含有量としては 12 単位 / 30 mg の組成物となるように本発明の組成物を調製した。なお、キャリヤとしてのソファルコンは、その粒度分布計での観察において平均粒子径が 33.19 μm であり、多孔質結晶性のものであった。正常人男子 2 名を対象として、上記の組成物を経鼻投与（単回）し、血液資料を 2.5 ml ずつ、0 時間、5、10、15、20、30、45、60、90、2 時間、3 時間毎に採血し、ビーズ固相法を用いた IRMA（イムノラジオメトリックアッセイ法）に基づく血中成長ホルモン量測定キットよりヒト成長ホルモン (HGH) の血中濃度の測定を行なった。その結果を表 14 にまとめた。

【0075】

【表14】

表14：ヒト成長ホルモン（HGH）値

血中ヒト成長ホルモン（HGH）値 （pg/ml）		
キャリア：ソファルコン：33.19 μ m		
時間（分）	被 験 者	
	No. 1	No. 2
0	0.1	1.5
5	1.7	5.8
10	2.8	5.2
15	3.5	4.9
20	3.6	3.9
30	4.0	3.5
45	3.4	2.3
60	2.4	1.4
90	1.2	0.7
120	0.8	0.4
180	0.5	0.3

【0076】表中の結果から明らかなように、キャリアとしての特定の粒子径を有する多孔質結晶性のソファルコンの使用も、経鼻投与によりヒト成長ホルモン（HGH）の血中への吸収が優れていることが判明する。

【0077】試験例10：生理活性ペプチドとしてインシュリンを選び、キャリアとして粒子の表面積の異なる2種の炭酸カルシウムを用いて経鼻吸収用組成物を作製した。キャリアとしての炭酸カルシウムは、以下のとおりのものである。軽質炭酸カルシウム（スミダB）－平均粒子径：100 μ mであり、その粒子の表面積が0.12m²/gのもの。重質炭酸カルシウム－平均粒子径：47 μ mであり、その粒子の表面積が0.307m²/gのもの。なお、インシュリンの投与量は、17IU（単位）を用いた。体重3kg前後の蟹食い猿を3匹用い、上記の組成物を経鼻投与し、投与前、投与後30、60、120、240および24時間目に採血し、インシュリンの血中濃度の測定を行った。その結果を表15にまとめた。

【0078】

【表15】

表 15 : 血中インシュリン値

血中インシュリン値 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)					
キャリア: 炭酸カルシウム					
時 間 (分)	キャリア: 軽質炭酸カルシウム 平均粒子径: $100\mu\text{m}$ 粒子表面積: $0.120\text{m}^2/\text{g}$				
	No.1	No.2	No.3	平 均	S D
0	122	113	116	117	4.582576
30	60	66	61	62.33333	3.21455
60	72	64	51	62.33333	10.59874
120	72	79	28	59.66667	27.64658
240	72	51	37	53.33333	17.61628
24hr	75	83	83	80.33333	4.618802
時 間 (分)	キャリア: 重質炭酸カルシウム 平均粒子径: $47\mu\text{m}$ 粒子表面積: $0.307\text{m}^2/\text{g}$				
	No.1	No.2	No.3	平 均	S D
0	157	125	156	146	18.19341
30	104	85	71	86.66667	16.56301
60	52	65	49	55.33333	8.504901
120	48	72	42	54	15.87451
240	40	67	41	49.33333	15.30795
24hr	164	87	129	126.6667	38.55299

【0079】経鼻吸収用キャリアとして、特定の表面積ならびに粒子径を有する2種類の炭酸カルシウム（軽質および重質）のものを検討したが、いずれの炭酸カルシウムも良好な血中インシュリン濃度を示している。しかしながら、表中の結果からも明らかなように、表面積の大きい重質炭酸カルシウムの方が、より良好な結果を示しており、表面積の大きなキャリアがより好ましいもの

であることが理解される。

【0080】

【発明の効果】以上のように、本発明によれば、これまで経口投与が困難であった生理活性ペプチドをはじめとする生理活性薬物について、特定のキャリアを使用することにより経鼻投与により吸収性が良く、また刺激性のない製剤となる経鼻吸収用組成物が提供される。